

## 肥満は悪くない

松井英男<sup>1</sup>

### 1 はじめに

肥満は「見た目が太っている」ことであり、その判断は多分に主観的である。肥満は単に体重が重いことだけではなく、体脂肪が過剰に蓄積された状態であるが、これは我々人類が飢餓状態を乗り切るために身につけたものが、栄養過多によって裏目に出てしまったものとも言える。肥満の中には、生活習慣病の原因となる「悪い肥満」があり、寿命にも影響をあたえる。近年、世界中で肥満者が増加していることは医療費の増大にもつながり、何らかの対策を講じる必要がある。肥満は遺伝以上に生活習慣が関係すると言われるが、結果をすべて自己責任に帰してしまうと問題の解決にならない。本稿では、肥満の形成における食生活の問題、脂肪細胞の役割、多臓器連関からみた病態、薬物治療などを中心に概説する。

### 2 肥満の歴史的記録

古代縄文時代の土偶のひとつ「縄文のヴィーナス」（長野県茅野市出土）では、女性にはふくよかな身体の持ち主として表現され、神秘的な存在であったのと同時に、飢餓に備えて栄養を蓄積する必要があったことが想像される。

平安時代に太政大臣として活躍した藤原道長を描いた絵画（紫式部日記絵巻、藤田美術館蔵）をみると、道長は狩衣に身を包んだ恰幅の良い成人として描かれている（図1a）。実際、彼は糖尿病であったことが伝えられており、多量の水を飲み、背中には難治性の腫物があった。最後には身体も痩せこけ、失明したのちに62歳でこの世を去った。洋の東西を問わず、権力の座にあった人は美食家であることが多く、今でいう肥満と考えられる状態にあったようだ。

19世紀の英国で最も太った男と言われている、ダニエル・ランバートの肖像画（ベンジャミン・マーシャル画）では、その佇まいからかなりの肥満であったことが想像される（図1b）。実際、彼は37歳で体重53ストーン（約335kg）であったが、さしたる病気もなく乗馬などをたしなみ、最後は動くのがおっくうになり自分を見世物にして大金を稼いだという。因みに、これまでで世界最大と言われる肥満者は、米国のジョン・

---

<sup>1</sup> 医療法人社団ビジョナリー・ヘルスケア 理事長

ブラワー・ミノックという男性で、最も重い時期で体重は 635kg あったという。



図1a 紫式部日記絵巻 藤田家本第5段絵（部分）©Public Domain



図1b ダニエル・ランバート（ベンジャミン・マーシャル画）©Public Domain

### 3 BMI (Body Mass Index)と肥満

日本の BMI 基準で標準体重（18.5 以上 25 未満）と考えられる女子大生 194 名へのアンケート調査によれば、「自分が太っている」と思っている生徒の割合は 82%であった<sup>1)</sup>。このように、「太っている」と感じるのは多分に主観的な要素が大きい。それでは肥満とはどういう状態かという、これも「見た目が太っている」ことであり、人との比較における主観的な判断になる。一般的には、肥満とは体重が重いだけでなく、体脂肪が過剰に蓄積した状態（エネルギーの蓄積が消費を上回った状態）とされるが、

肥満を定義するのはなかなか難しい。

肥満の程度を客観的に捉える指標として BMI が用いられるが、これはそもそも 1945 年米国ニューヨークのメトロポリタン保険会社の統計家レイ・ダブリンが思いついた計算式に過ぎない<sup>2)</sup>。体重が保険金の支払いに影響することに目をつけた彼は、それまで普通体重であった加入者の体重基準を引き下げて「太りすぎ」に分類し、保険料を上げることで会社に利益をもたらした<sup>2)</sup>。WHO 基準では、この値が 30 以上を肥満としているが（しかも 25 以上 30 未満は過体重であって正常ではない）、日本では 25 以上が肥満とされてしまう。そもそも BMI は、脂肪のみならず筋肉、骨、水分量を一緒に扱ってしまうことに問題がある。

世界 186 カ国を対象とした調査では、世界の肥満人口(BMI が 30 以上)は 1975 年からの 40 年間で急増しており、年齢調整した肥満の割合は男性で 3 倍以上の 10.8%に、女性では 2 倍以上の 14.9%になったという<sup>3)</sup>。肥満が問題になるのは、生活習慣病（2 型糖尿病、高血圧、心臓病、がんなど）の原因になり、死亡率を高める肥満（本稿では「悪い肥満」という）が存在することである。そこで、日本人の BMI と死亡リスクとの関係（BMI が 23.0-24.9 の死亡率を 1 とした時の倍数）を検討すると J 字型となり、BMI が低いと死亡率のリスクは上がるが、高い場合は 30 以上で死亡率が上昇し、25 以上 30 未満での死亡率はむしろ低い（図 2）<sup>4)</sup>。また、BMI が 30 以上の肥満が原因の死亡（多くは心臓血管疾患）は、世界の平均では 8.52%（2019 年）であり、最も高いのがアラブ首長国連邦(UAE)の 24.3%であった（図 3）<sup>5)</sup>。なお、米国は 12.97%であり、日本は 3.92%と低かった。

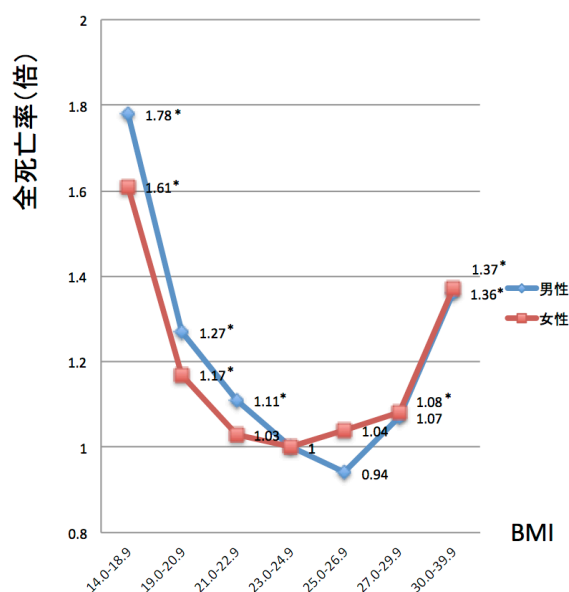
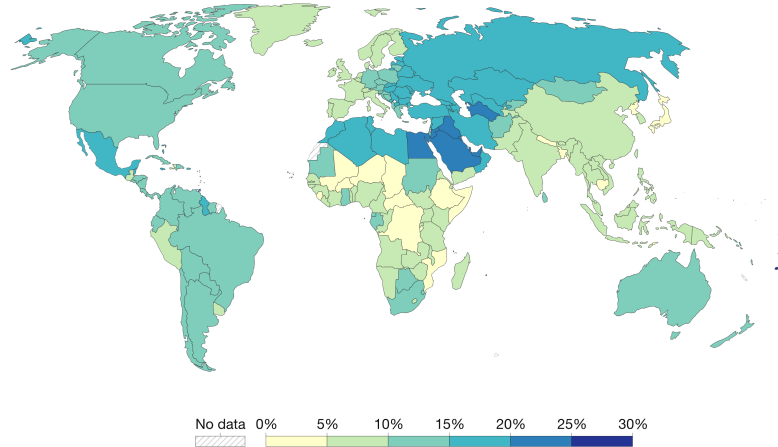


図 2 日本人の BMI と全死亡リスク（文献 4 の図を改変）

## Share of deaths attributed to obesity, 2019

Obesity is defined as having a body-mass index (BMI) equal to or greater than 30. BMI is a person's weight in kilograms divided by their height in meters squared. Shown is the share of total deaths, from any cause, with obesity as an attributed risk factor.

Our World  
in Data

Source: IHME, Global Burden of Disease (2019)

OurWorldInData.org/obesity · CC BY

図3 世界における肥満の死亡率（2019年）（文献5の図を引用）

## 4 肥満は自己責任なのか？

日本人に特徴的な遺伝子変異としては、これまでに欧米で報告されていたもの（SEC16B, BDNF, FTO, MC4R, GIPR など）に加えて、CDKAL1（糖尿病の発症に関連）、KLF9（脂質代謝に関連）などが報告されている<sup>6)</sup>。日本人約16万人の遺伝情報をを用いた大規模なゲノムワイド関連解析(GWAS)の結果によれば、欧米人約32万人で行われたGWASとのメタ解析により、体重に影響すると考えられる193のゲノム上の感受性領域が同定され（112領域は新たに同定されたもの）、組織特異的なエピゲノム情報（遺伝子調節領域の変異）との統合解析の結果、脳の細胞や免疫細胞のリンパ球（とくにB細胞）が体重調節において主要な働きをしていることが明らかになった<sup>7)</sup>。本邦の場合、遺伝子多型(SNP)が関与する肥満の割合は30%程度と考えられ、残りの70%は食生活などの生活習慣が原因と考えられている<sup>7)</sup>。

生活習慣、とくに食生活を考える上では食料品産業の影響が大きい<sup>2)</sup>。1970年代の米国では、嗜好性を高めるために食品に糖分を多く入れた。その結果、心臓病の患者が増加したが、1980年代には低脂肪食がブームとなり、脂肪分を抜く代わりにさらに糖分が加えられた。また、とうもろこしからの異性化糖を用いることで、より甘く艶があり賞味期限が長い食品が流通し、この影響は清涼飲料水にも及んだ。このようにして、米国および関連諸国では肥満者が増加し、医療費も高騰していったのである。

一方、肥満者はダイエットブームの火付け役となった。これは、1960年代にある母親が赤ちゃん用の粉ミルクを飲んだところ痩せたという噂が元になり、ミード・ジョン

ソン社がメトリカルというダイエット飲料を販売した<sup>2)</sup>。これは、その後スリム・ファーストという商品になり、爆発的な売れ行きを見せた。

さらに、ネット上には **WeightWatchers®** という減量目的のブランドもあり、カロリーが控えめの食品販売のみならず、料理のレシピの公開、グループミーティングや相談、スマートフォンアプリによる健康管理などを提供している<sup>8)</sup>。これは、1963年米国ニュージャージー州の主婦が始めたダイエットに関する啓蒙運動が元になっているが、現在は大手食料品会社であるハインツの傘下に入っている。

そして、1990年代から2000年にかけては、低糖質ダイエット（アトキンスダイエット）が流行したが、これは炭水化物の摂取を1日30g以下に抑えれば、たんぱく質や脂質をいくらとっても脂肪からエネルギーが合成されて痩せられるというものである<sup>9)</sup>。スタンフォード大学では、糖質制限と脂肪摂取量がどのようにダイエットに影響するかを研究した<sup>10)</sup>。平均年齢が40歳代の閉経前の肥満・過体重の女性311を対象に、4つの異なったダイエット（アトキンス：超低炭水化物、ゾーン：炭水化物40%・タンパク質30%・脂質30%、ラーン：高炭水化物・低脂肪、オーニッシュ：超高炭水化物・超低脂質）のグループに分け、12ヶ月後の減量効果を比較した。結果は、平均減量値で、アトキンス4.7kg、ゾーン1.6kg、ラーン2.6kg、オーニッシュ2.2kgであり、超低炭水化物ダイエットのアトキンスが最も有効であった。

このように、食料品会社は超加工食品の販売により肥満者を増やし、その一方でダイエット用の健康食品も販売する。また、WHOはBMIの基準を下げ肥満を集団疾病とすることで、製薬会社が治療薬を提供することの根拠としているのである（図4）。

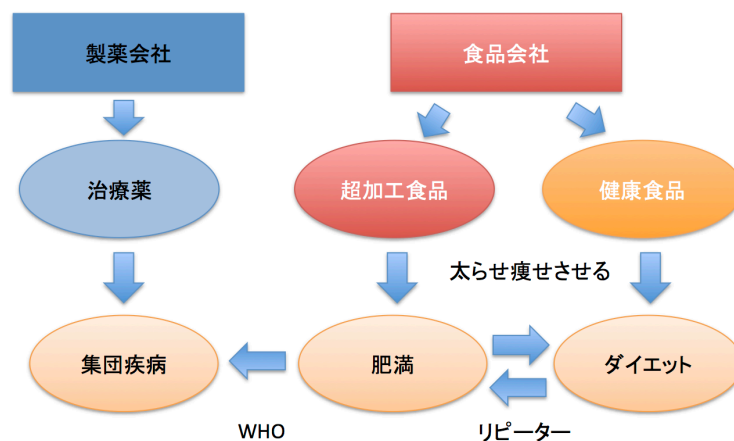


図4 肥満をめぐる企業の参入

## 5 超加工食品の身体への影響

超加工食品 (Ultra-Processed Foods) とは、1) 糖分や塩分、脂肪を多く含む加工済みの食品で、2) 硬化油、転化糖、香味料、乳化剤、保存料などの添加物を加え、工業的な過程を経て作られており、3) 常温での保存や、日持ちをよくしている食品を指す<sup>11)</sup>。例として、スナック菓子、菓子パン、惣菜パン、カップ麺、ピザ・ホットドック、ケーキ・クッキー・パイ、ミルクシェイク・カスタード、ドーナツ・マフィン、ミートボール・チキンナゲット、高カロリー清涼飲料水などがある。

最近、超加工食品の影響を調べた初めての臨床研究の結果が発表された。これは、アメリカ国立衛生研究所(NIH)、国立糖尿病・消化器・腎疾病研究所(NIDDK)によるボランティア 20 人を用いた無作為ランダム化試験である<sup>12)</sup>。その結果、1) 超加工食品は、1日に平均 500kcal 多く摂取され、2) 最小加工食品と比べて食べる速度が早い、3) 平均 0.9kg の体重増加が起きる、4) 血中ホルモンの変動に影響する (最小加工食品ではグレリン、アディポネクチンが減少し、PYY が増加する) ことが明らかになった。また、44,551 人を対象にしたパリ大学の研究<sup>13)</sup>によれば、若年、低収入、低い教育レベル、独居、BMI 高値、運動量が少ないものほど超加工食品を摂取する傾向にあり、それにともない糖分、飽和脂肪酸の摂取が多く、繊維の摂取が少なかった。さらに、中央値で 7.1 年のフォローで 219 例がガンで、34 例が心臓血管疾患で死亡した。このため、超加工食品 10% (重量比) につき死亡リスクは 14%増加すると考えられた。さらに、19,899 人を対象にして 2 年ごとの観察による死亡例の検討をしたスペインのナバラ大学の研究<sup>14)</sup>によれば、超加工食品を 1日に 4回以上食べていると、2回以下と比べて死亡リスクが 62%増加し、1回ごとにリスクが 18%増加した。このように、超加工食品の摂取は、体重増加 (すなわち肥満) の原因のみならず、死亡リスクまでも上昇させることが明らかとなった。

## 6 脂肪細胞の働きと悪い肥満

脂肪細胞が肥大・増加するのは、摂取したエネルギー源 (ブドウ糖、脂質、アミノ酸) に対して消費エネルギーが少なく余剰分が脂肪細胞にトリグリセリドとして蓄えられるためである。ブドウ糖は、解糖系回路でピルビン酸に変換され、ミトコンドリア内でアセチル CoA となって TCA 回路に入り、その過程で ATP の形でエネルギーが産生される。ブドウ糖がエネルギー源として枯渇すると、糖新生としてタンパク質 (筋肉) からアミノ酸が動員され、ブドウ糖が産生される。さらに 3つ目のエネルギー産生経路として重要なのが、体脂肪から脂肪酸が作られケトン体となる経路である。

脂肪細胞には 3つの種類があることがわかっており、それぞれ白色脂肪細胞、ベージュ

白色脂肪細胞、褐色脂肪細胞と呼ばれている（図5）。白色脂肪細胞は、皮下や内臓周囲に存在し、余剰のエネルギーを蓄積するが、善玉因子である、アディポネクチン（抗糖尿病・抗加齢）、レプチン（摂食調整・熱産生）、エストロゲン（代謝上昇）を放出するのみならず、悪玉である MCP-1（動脈硬化）、PAI-1（血栓形成）、TNF- $\alpha$ （糖尿病）、アンジオテンシン II（高血圧）などを分泌することもわかってきた<sup>15)</sup>。褐色細胞は、成人では首、鎖骨、肩、腋窩、背骨周囲などにあつてミトコンドリアを有しており、UCP-1 によるエネルギー産生を行う。また、その中間のベージュ細胞は皮下に存在し、やはり体脂肪を分解することでエネルギーを産生する。

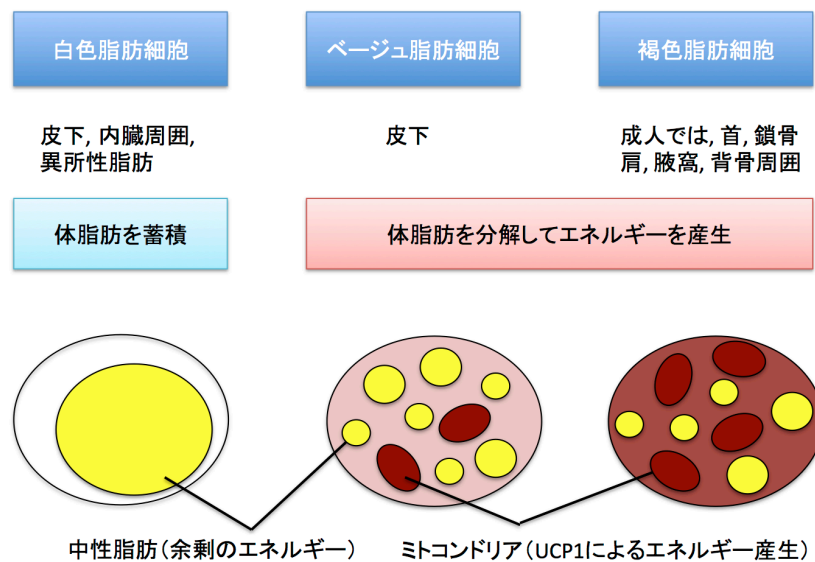


図5 脂肪細胞の種類と働き

肥満がそのまま疾患につながるわけではなく、メタボリックシンドロームやインスリン抵抗性のあるなしで代謝的に健康的な肥満（良い肥満）とそうでない肥満（悪い肥満）に分けることができる。例えば、メタボリックシンドロームの項目が2種類以下は「良い肥満」と考えられ全体の50%を占める。さらにインスリン抵抗性が低いものは34%ほどで、メタボリックシンドロームが全くなく、インスリン抵抗性がない肥満も7%ほど存在するとされる（図6）<sup>16)</sup>。

「悪い肥満」の特徴としては、インスリン抵抗性（2型糖尿病）をはじめとして、腎臓、心臓血管、骨・関節などの臓器障害を伴うようになり、日本では肥満症として治療の対象にされている<sup>17)</sup>。肥満は、体型的に洋梨型（女性型、皮下脂肪型）とリンゴ型（男性型、内臓脂肪型）に分けることもできる。それぞれの違いは、交感神経系や生殖ホルモンの影響の差や、特定の遺伝子多型との関連が指摘されている。

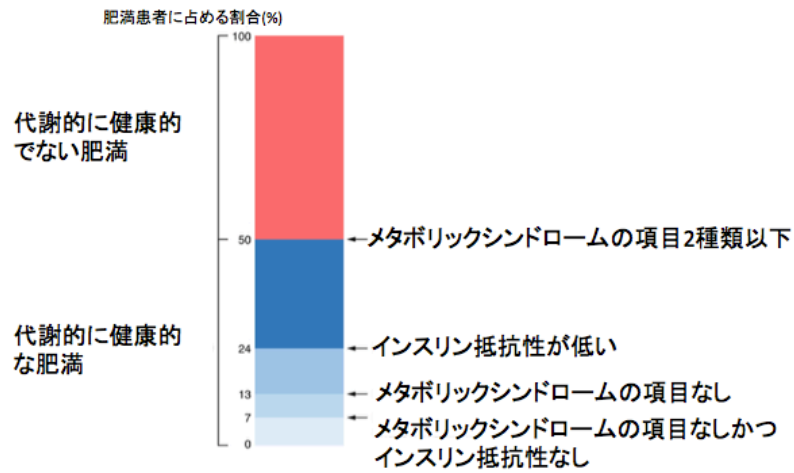


図6 良い肥満と悪い肥満 (文献16の図を改変)

## 7 肥満と高血圧

肥満により内臓脂肪が蓄積されると、白色細胞から  $\text{TNF-}\alpha$  が分泌され、全身の臓器がインスリン抵抗性となる。高インスリン状態では交感神経が刺激を受け、血管の収縮や腎臓でのナトリウム貯留が起こる。一方で、白色細胞からのアンジオテンシ II も血管収縮作用がある。したがって、血管の収縮や体液の貯留が主な要因となって高血圧が発症すると考えられる (図7)。もっとも、糖質と塩分の過剰摂取から肥満や高血圧を含めた生活習慣病が発症するわけであるが、これには脳を中心とした、腸管、腎臓、脂肪組織の多臓器連関が重要な役割を果たしている<sup>18)</sup>。

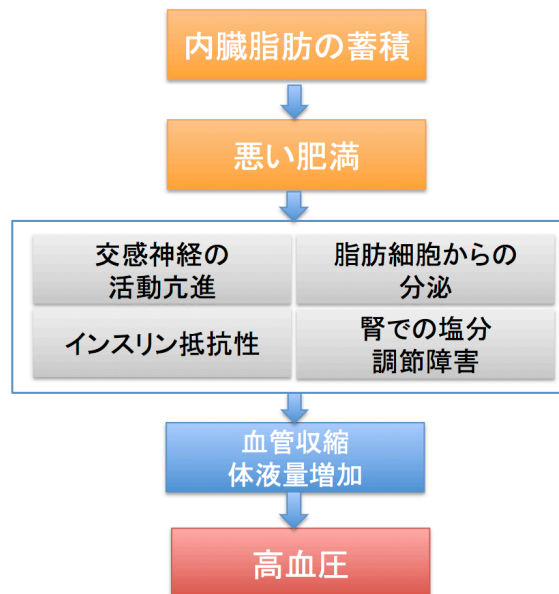


図7 肥満による高血圧発症



## 8 肥満の治療薬

当院の肥満治療の概要については既に述べた<sup>17)</sup>。すなわち、1) 食料品の品質に注意し(とくに先に述べた超加工食品は避ける)、2) カロリー制限はおこなわずに糖質制限をしてたんぱく質や脂肪の摂取制限はしない、3) 食後血糖を上げない食事方法をとる(十分な時間をかけ食べる順番を考慮する)、4) 絶食時間をとる(朝食から夕食までを12時間以内にする)、5) 有酸素運動ないしは非運動性熱産生(NEAT)を行う、6) 体重データなどをアプリに記録する、などである。

上記のダイエットで効果がない場合に、薬物治療という選択肢がある。米国食品医薬品局(FDA)により、長期使用が承認された治療薬には現在5種類がある(表1)<sup>19)</sup>。これまでリパーゼ阻害薬、ノルアドレナリン・GABA受容体刺激薬、グルタミン受容体阻害剤、オピオイド受容体拮抗・ドパミン再吸収阻害薬などの開発が進んできたが、いずれも体重減少効果は少なかった。最近では、インクレチン類似物質であるGLP-1受容体作動薬が主流となっているが、いずれも注射薬であり費用も高額になるのが難点である。なお、日本では食欲抑制剤としてマジンドール(サノレックス®)が承認されているが、適応は高度肥満症例のみである。また、薬理学的特徴は覚せい剤であるアンフェタミンに類似しており、副作用も多く依存性が問題となる。

表1 FDAにより長期使用が承認されている肥満治療薬(文献19の表を改変)

FDA承認年	薬剤一般名	作用機序	月当たりの費用*
1999	Orlistat	消化管リパーゼ阻害	\$300-\$600
2012	Phentermine/ Topiramate	ノルアドレナリン+GABA受容体刺激, Kainite/AMPAグルタミン受容体阻害	\$125-\$150
2014	Naltrexone/ Bupropion	オピオイド受容体拮抗+ドパミン/ノルアドレナリン再吸収阻害	\$200
2014	Liraglutide	GLP1受容体作動	\$1,500
2021	Semaglutide	GLP1受容体作動	N/A

GABA: gamma-aminobutyric acid, GLP-1: glucagon-like peptide 1, N/A: Not available \* 2021年2月現在の卸売価格

## 9 終わりに

世界規模での肥満の増加が問題になっているが、肥満の原因として遺伝子(遺伝子多型)の関与は少なく、生活習慣、とくに食習慣によるものが大きい。肥満は個人の責任ではなく、背景には食料供給体制などの社会構造上の問題がある。まずは、有害な食料

品（超加工食品）の規制などの対策が急務であろうが、そのためには食糧生産を含めた産業構造の変革が必要なのである。

## 文献

- 1) 志渡晃一他. 北海道医療大看福社会誌. 16(1):25-28, 2020
- 2) ジャック・ペレッティ著. 世界を変えた14の密約. 文藝春秋 2018年
- 3) NCD Risk Factor Collaboration. Lancet. 387:1377-96, 2016
- 4) Suzuki S, et al. J Epidemiol. 21:417-430, 2011
- 5) Our World in Data. <https://ourworldindata.org/obesity>  
(cited 2023/01/22)
- 6) Okada Y, et al. Nat Genet. 44:302-306, 2012
- 7) Akiyama M, et al. Nat Genet. 49:1458-1467, 2017
- 8) <https://www.weightwatchers.com/us/> (cited 2023/01/22)
- 9) ロバート・アトキンス著. アトキンス式低炭水化物ダイエット.  
河出書房新社 2005年
- 10) Gardner CD, et al. JAMA. 297:969-977, 2007
- 11) Dicken SJ and Batterham RL. Lancet. 10:691-694, 2022
- 12) Hall KD, et al. Cell Metab. 30:67-77, 2019
- 13) Schnabel L, et al. JAMA Int Med. 179:490-498, 2019
- 14) Rico-Campa A, et al. BMJ. 365:l1949 doi:10.1136/bmj.l1949
- 15) 河田照雄. ヘルシスト. 215:20-23, 2012
- 16) Gordon I, et al. J Clin Invest. 129(10):3978-3989, 2019
- 17) 松井英男. 川崎高津診療所紀要. 3(1):84-98, 2022
- 18) 松井英男. 川崎高津診療所紀要. 3(2):172-180, 2022
- 19) Yanovski SZ and Yanovski JA. JAMA. 326(2):129-130, 2021

本論文は、第97回TA講演会「肥満は悪くない」(2023年01月26日)の内容に加筆・修正したものです。

Published on line 2023/02/01 (v.1.5)

©Kawasaki Takatsu Shinryo-jyo, All rights reserved.